

بررسی اثرات سه داروی صناعی جدید مهار کننده کانال‌های کلسیمی بر فشار خون، نیروی انقباضی و ضربان قلب در خرگوش

دکتر حمید نجفی پور، حمداله پناهپور، فرزانه اسمعیلی، علیرضا فرومدی، مظفر رضوانی پور، منصور مؤذن زاده
دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات قلب و عروق

چکیده

داروهای مهار کننده کانالهای کلسیمی دی هیدروپیریدینی با سرگروهی نیفدپین گروه مهمی از داروها می‌باشند که کاربرد وسیعی در درمان بسیاری از بیماریهای قلبی - عروقی و بویژه فشار خون بالا (هیپرتانسیون) دارند. در طی این مطالعه اثر سه ترکیب جدید صناعی از آنالوگهای استری نیفدپین بر فشار خون و قدرت انقباضی و ضربان قلب در شرایط فشار خون طبیعی و فشار خون بالا مورد بررسی و تحقیق قرار گرفت. برای این منظور ۲۴ خرگوش از نژاد سفید هلندی در سه گروه هشت تائی با تزریق داخل صفاقی دیازپام ($1/7 \text{ mg/kg}$) پنتوباریتال سدیم (30 mg/kg) بیهوش شدند. شریان رانی جهت ثبت فشار خون شریانی و ورید رانی جهت تزریق داروی بیهوشی و فنیل افرین کانول گذاری شدند. همچنین ورید ژوگولار نیز جهت تزریق داروهای مهار کننده کانالهای کلسیمی کانول گذاری شد. کانول دیگری از طریق شریان کاروتید به داخل بطن چپ وارد گردید تا با ثبت فشار داخل بطن امکان محاسبه dp/dt به عنوان شاخص نیروی انقباضی قلب فراهم گردد. آنگاه:

الف - در حیوانات گروه اول یک میلی لیتر از محلول 10^{-4} مولار نیفدپین در مدت ۱ دقیقه بصورت وریدی تزریق شد، پنج دقیقه بعدیک میلی لیتر از محلول 10^{-4} مولار یکی از داروهای مورد آزمایش تزریق گردید. سپس مراحل فوق با غلظت 10^{-3} مولار نیفدپین و داروی مورد آزمایش تکرار شد.

ب- با استفاده از تزریق محلول فنیل افرین (2×10^{-5} مولار) با سرعت ۲ - $1/5$ میلی لیتر در دقیقه فشار خون به میزان ۲۰ میلیمتر جیوه بالا برده شد. پس از آن کلیه مراحل بند الف مجدداً تکرار شد. اقدامات ذکر شده در بندهای الف و ب در مورد دو داروی صناعی جدید در دو گروه دیگر حیوانات تکرار شد.

نتایج به دست آمده حاکی از این است که در شرایط فشار خون طبیعی نیفدپین در غلظت 10^{-3} مولار فشار خون و dp/dt را به طور متوسط به ترتیب ۱۰ درصد و $12/5$ درصد کاهش، و ضربان قلب را ۳ درصد افزایش داد. همین دوز نیفدپین در شرایط فشار خون بالا فشار متوسط شریانی را $16/1$ درصد و نیروی انقباض قلب را $19/5$ درصد کاهش و ضربان قلب را $3/4$ درصد افزایش داد. ترکیب شماره ۱ با همان غلظت در شرایط فشار خون طبیعی متغیرهای فوق را به ترتیب ۴ درصد، $8/4$ درصد و $1/4$ درصد کاهش و در شرایط فشار خون بالا فشار متوسط شریانی را ۱۰ درصد و نیروی انقباضی را $14/1$ درصد و ضربان قلب را ۳ درصد کاهش داد. ترکیب شماره ۲ با غلظت 10^{-3} مولار در فشار خون طبیعی متغیرهای مذکور را به ترتیب $14/1$ درصد، $5/5$ درصد و $8/5$ درصد کاهش و در شرایط فشار خون بالا فشار متوسط را $16/5$ درصد،

نیروی انقباضی را ۴/۹ درصد و ضربان قلب را ۴/۲ درصد کاهش داد. اثر ترکیب شماره ۳ با غلظت 10^{-3} مولار در شرایط فشار طبیعی بر متغیرهای مذکور به ترتیب به صورت ۱۰/۸ درصد، ۱۲/۷ درصد و ۸/۶ درصد کاهش و در شرایط فشار خون بالا ۲۰/۸ درصد، ۷/۹ درصد و ۴/۹ درصد کاهش بود. در مقایسه با نیفدیپین ترکیبات شماره ۲ و ۳ فشار خون و نیروی انقباضی را در جهت و در حد نیفدیپین کاهش ولی ضربان قلب را بر خلاف جهت نیفدیپین کاهش دادند ($P < 0.05$). اثرات هر سه ترکیب در غلظت 10^{-4} مولار نسبت به غلظت 10^{-4} مولار نیفدیپین ضعیف تر و از نظر آماری معنی دار نیست. در نتیجه ترکیبات شماره ۲ و ۳ در هر دو حالت فشار خون طبیعی و فشار خون بالا در مقایسه با نیفدیپین فشار خون شریانی را حتی بیشتر (البته غیر معنی دار) کاهش دادند. اثر آنها بر dp/dt کمی کمتر از نیفدیپین بوده و با توجه به اینکه ضربان قلب را برخلاف نیفدیپین کاهش می دهند از این نظر نسبت به نیفدیپین احتمالاً از ارزش درمانی بیشتری در افراد مبتلا به فشار خون بالا همراه با نارسایی عروق کرونر برخوردار می باشند.

واژه های کلیدی: مهار کننده های کانالهای کلسیمی، مشتقات دی هیدروپیریدینی جدید، فشار خون بالا، نیروی انقباضی قلب، ضربان قلب.

مقدمه

می شود که تغییرات غلظت یون کلسیم داخل سلولی از طریق اثر بر مقاومت عروقی محیطی (بدلیل اثر بر انقباض عضله صاف عروقی) و قدرت انقباضی قلب می تواند اثرات مهمی بر فشار خون شریانی داشته باشد.

داروهای مهار کننده کانالهای کلسیمی (Calcium Channel Blockers) گروه بسیار مهمی از داروها می باشند که فشار خون را از طریق شل کردن عضله صاف شریانه ها، کاهش مقاومت عروقی محیطی و کاهش فعالیت قلب پایین می آورند [۱۰] اثرات کاهنده فشار خون این داروها در بیماران مبتلا به فشار خون بالا آشکارتر است [۷].

امروزه سه دسته از مهار کننده های کانالهای کلسیمی وجود دارند. دی هیدروپیریدینها (چون Nifedipine و Nicardipine) تمایل زیادی به کانالهای کلسیمی عضلات صاف داشته و بعنوان گشاد کننده عروق شریانی عمل می کنند و اثر کمی بر عضله قلب دارند. گروه فنیل آلکیل آمینها (چون Verapamil) که تمایل زیادی به بافت قلبی دارند و بنزوتیازپینها (چون Diltiazem) اثرات حد واسطی

فشار خون شریانی شاخصی مهم در ارزیابی وضعیت قلبی - عروقی افراد به شمار می رود [۵] فشار خون تحت تأثیر دو عامل برون ده قلبی و مقاومت عروقی محیطی می باشد. برون ده قلبی بوسیله عواملی از قبیل تعداد ضربان قلب و وضعیت اینوتروپیک که تحت تأثیر غلظت کلسیم می باشند و هم چنین بوسیله پیش بار و پس بار کنترل می شود.

مطالعات انجام شده نشان داده است که در بسیاری از بیماران مبتلا به فشار خون بالا، صرف نظر از علت بوجود آورنده بیماری، مقاومت محیطی افزایش می یابد. دلایل مهمی ارائه شده است که علت افزایش مقاومت محیطی تنگی عروقی ناشی از افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم می باشد. افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم ممکن است از یک نقص ارثی در غشاء سلولی یا تغییر ژنتیکی در ساختمان پمپ سدیم - پتاسیم ناشی شود اگرچه فاکتورهای هورمونی و عصبی نیز ممکن است در بالا رفتن مقاومت عروقی محیطی و افزایش غلظت داخل سلولی کلسیم نقش داشته باشند [۱۸] با توجه به نکات ذکر شده روشن

بین دو گروه ذکر شده دارند. مشتقات دی-هیدروپیریدینی مانند Nifedipine, Nitrendipine, Nicardipine و تاکیکاردی رفلکسی متوسط تا شدیدی را ایجاد می‌کنند که این از معایب آنهاست در صورتیکه وراپامیل و دیلتیازم با اثر مستقیم بر گره سینوسی - دهلیزی ضربان قلب را کاهش می‌دهند. به همین دلیل استفاده توأم مشتقات دی-هیدروپیریدینی و فنیل آلکیل آمینها یا بنزوتیازپینها برای جلوگیری از تاکیکاردی رفلکسی توصیه شده است [۷] در این رابطه بررسی‌های فارماکولوژیکی که توسط Whiting و همکاران (۱۹۸۷) بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفت نشان داد که Nicardipine در سگ دارای فشار خون بالای ناشی از نارسایی کلیوی کاهش قابل ملاحظه‌ای در فشار خون شریانی ایجاد می‌کند ولی این کاهش همراه با افزایش رفلکسی ضربان قلب می‌باشد [۱۹].

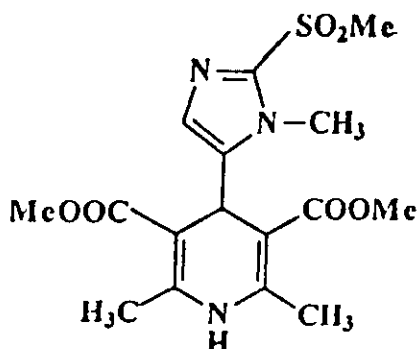
Valentin و همکاران (۱۹۸۹) طی مطالعه‌ای که بر روی Rat انجام دادند، مشاهده کردند که Nicardipine با یک اثر مستقیم نشت مایع از عروق را افزایش داده و باعث انحراف مایع از داخل عروق به فضای خارج رگی می‌شود که این اثر داروی ذکر شده از یک سوهما توکریت خون را افزایش داده و از سوی دیگر ممکن است در ایجاد ادم نقش داشته باشد [۱۳].

Kalsner و همکاران (۱۹۹۷) در طی مطالعه‌ای که برای بررسی مکانیسم اثر داروهای مهار کننده کانال کلسیمی بر روی نمونه‌هایی از شریانهای کرونری انسان انجام دادند نتیجه گرفتند که داروهایی چون Nifedipine که اثر قابل ملاحظه‌ای بر عروق دارند علاوه بر مهار ورود یونهای کلسیم از طریق بلوک کانالهای کلسیمی نوع L ممکن است از طریق واکنشهای داخل سلولی چون مهار کانالهای پتاسیمی و واکنش با کالמודولین نیز اثرات درمانی خود را اعمال کنند [۸]. Hirano و همکاران (۱۹۹۷) بر

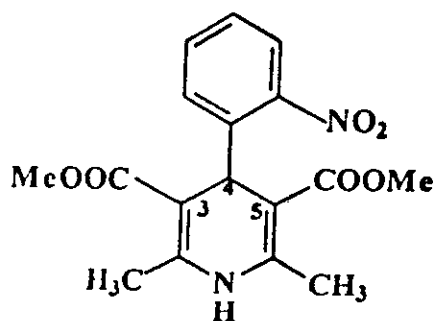
اساس مطالعه بر روی Rat نتیجه گرفتند که Pranidipine فشار متوسط پر شدگی گردش خون (شاخص تنوس وریدی بدن) را با یک روش وابسته به دوز به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد و پیشنهاد کردند که اثر گشادکنندگی وریدی این دارو قوی‌تر از داروهای Nifedipine و Amlodipine می‌باشد [۶].

Valdivielso و همکاران (۱۹۹۷) بر اساس مطالعه‌ای که بر روی Rat برای مقایسه اثرات همودینامیک داروی Elgodipine با داروی Nifedipine انجام دادند نتیجه گرفتند که Elgodipine نیز همانند Nifedipine فشار خون شریانی را با یک روش وابسته به دوز کاهش می‌دهد. هر دو دارو شاخص $dp/dt \max$ بطن چپ را کاهش می‌دهند در حالیکه تغییر قابل ملاحظه‌ای در فشار ورید مرکزی (Central Venous Pressure) ایجاد نمی‌کنند. در حالیکه Nifedipine تاکیکاردی رفلکسی ایجاد می‌کند Elgodipine چنین اثری از خود نشان نمی‌دهد و به نظر می‌رسد این دارو کانالهای کلسیمی نوع L و T در بافتهای گرهی قلب رانیز که در تولید و هدایت ایмпالس نقش دارند مهار می‌کند. داروهایی که تاکیکاردی رفلکسی ایجاد نمی‌کنند مصرف اکسیژن قلب را افزایش نداده و می‌توانند برای درمان بیماران با فشار خون بالا که دچار بیماریهای عروق کرونری نیز می‌باشند مناسب باشند [۱۴]. با وجود این امتیاز الگودیپین هنوز نیاز برای سنتز داروهای جدیدی که اثر اختصاصی‌تر و عوارض ناخواسته کمتر داشته و در بیماران با فشار خون بالا که بیماری عروق کرونر هم‌دارند قابل استفاده باشند حس می‌شود.

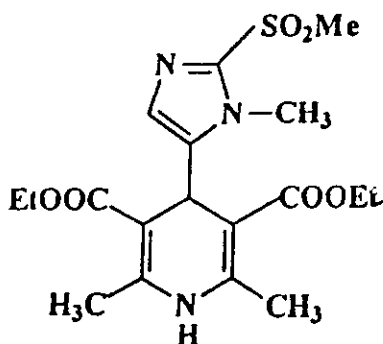
ساختمان داروهای مورد مطالعه - با توجه به اهمیت و کاربرد بالای داروهای مهار کننده کانالهای کلسیمی، تلاش زیادی برای سنتز نسل دوم داروهای مشابه نیفیدیپین که شروع آرام‌تر، دوره اثر طولانی‌تر و فراهمی زیستی



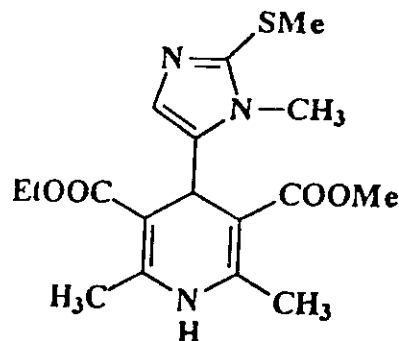
ب- ترکیب شماره ۱
Mw=383



الف- نیفدپین
MW=346



د- ترکیب شماره ۳
MW=411



ج- ترکیب شماره ۲
MW=365

شکل ۱- ساختمان فرمولی گسترده نیفدپین (۲۱) و سه ترکیب صناعی جدید مورد مطالعه در تحقیق حاضر. ترکیبات صناعی با جایگزین ساختن گروه ۱-متیل-۲-متیل سولفونیل ۵-ایمیدازولیل یا ۱-متیل-۲-متیل تیو-۵-ایمیدازولیل در موقعیت C4 به جای گروه اورتونیترونیل نیفدپین و یا جایگزینی استرهای با زنجیره طولی‌تر در موقعیتهای C3 و C5 سنتز شده‌اند.

در آزمایشگاه شیمی دارویی مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۱۲ ترکیب دارویی جدید سنتز شده است [۱]. این ترکیبات به همراه دو ترکیب جدید دیگر که سنتز آنها قبلاً گزارش شده است [۱۲] و جزو مشتقات دی هیدروپیریدینها و آنالوگهای دی استری نیفدپین می‌باشند در مطالعات *in vitro* بر روی عضله صاف روده Rat

(Bioavailability) بالاتری داشته باشند و بصورت تک دوز روزانه قابل استفاده باشند، صورت گرفته است. روشن شده است که تغییر و جایجایی الگوی استخلافی در موقعیت‌های C4 و C3 و C5 نیفدپین (شکل ۱-الف) فعالیت و اختصاصی‌تر عمل کردن دارو نسبت به بافت را تغییر می‌دهد [۱۷].

جایگزین شده است [۱].

ترکیب شماره ۳ (C18H25N3O6S) (شکل ۱-د) که نام شیمیایی آن دی اتیل-۱، ۴- دی هیدرو-۲، ۶- دی متیل-۴- (۱- متیل-۲- متیل سولفونیل-۵- ایمیدازولیل) -۳، ۵- پیریدین دی کربوکسیلات و وزن مولکولی آن ۴۱۱ می باشد، از نظر ساختمانی در مقایسه بانفدپین به جای گروه اورتونیترونیل در موقعیت C4، گروه-۱ متیل-۲- متیل سولفونیل-۵- ایمیدازولیل و در موقعیت های C3 و C5 به جای دو گروه متیل کربوکسیلات، دو گروه اتیل کربوکسیلات جایگزین شده است [۱۲].

مواد و روش ها

در تحقیق حاضر از دستگاهها و وسایل زیر استفاده

گردیده است:

۱- دستگاه فیزیوگراف (Beckman R-611 - آمریکا)؛ ۲- میز جراحی؛ ۳- پمپ تنفسی (Harvard - انگلستان)؛ ۴- سیستم بیهوشی (فلوتک، کپسول های O2 N2O)؛ ۵- پمپ اینفیوژن؛ ۶- وسایل جراحی همچنین مواد مورد استفاده در مطالعه حاضر به شرح زیر می باشد:

۱- کانول شریانی در اندازه های مختلف؛ ۲- داروی نفدپین (بصورت ماده اولیه از شرکت داروپخش - ایران)؛ ۳- سه داروی صنایع جدید مشتق دی هیدروپیریدینی (ساخت آزمایشگاه شیمی دارویی مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمان)؛ ۴- پنتوباریتال سدیم (Rhone Merieux ایرلند)؛ ۵- دیازپام (ساخت شرکت کیمیدارو - ایران)؛ ۶- فنیل افرین (Sigma - انگلستان)؛ ۷- هپارین (Leo - دانمارک)؛ ۸- محلول هالوتان (ICI pharmaceutical - انگلستان)؛ ۹- سرم فیزیولوژی هپارینه (۵ واحد هپارین در میلی لیتر)؛

آزمایش شدند و قدرت آنها در شل کردن عضله صاف مذکور در مقایسه بانفدپین ارزیابی گردید [۲، ۳]. با توجه به اینکه ممکن است پاسخ عضله صاف روده با عضله صاف عروقی متفاوت باشد و همچنین پاسخ عضله صاف در محیط درون تنی بعثت حضور هورمونها و ترکیبات دیگر پلاسمایی با محیط برون تنی متفاوت می باشد و از طرف دیگر در این مطالعات اثر داروها بر قلب مورد بررسی قرار نگرفته است، اثرات ترکیباتی که در طی مطالعه In vitro پاسخ قابل ملاحظه ای داشتند طی چند جلسه آزمایش در محیط In vivo به عنوان مطالعه راهنما بطور کلی بررسی شد و از میان این ترکیبات سه ترکیب انتخاب گردیدند تا در محیط in vivo اثرات آنها بر فشار خون و بر قدرت انقباضی و تعداد ضربان قلب بعنوان شاخص های مؤثر بر فشار خون بررسی شود.

ترکیب شماره ۱ (C16H21N3O6S) (شکل ۱-ب) که نام شیمیایی آن دی متیل-۱، ۴- دی هیدرو-۲، ۶- دی متیل-۴- (۱- متیل-۲- متیل سولفونیل-۵- ایمیدازولیل) -۳، ۵- پیریدین دی کربوکسیلات و وزن مولکولی آن ۳۸۳ می باشد، از نظر ساختمانی در مقایسه بانفدپین (شکل ۱-الف) به جای گروه اورتونیترونیل در موقعیت C4، گروه-۱ متیل-۲- متیل سولفونیل-۵- ایمیدازولیل جایگزین شده است [۱۲].

ترکیب شماره ۲ (C17H23N3O4S) (شکل ۱-ج) که نام شیمیایی آن ۳- اتیل-۵- متیل-۱، ۴- دی هیدرو-۲، ۶- دی متیل-۴- (۱- متیل-۲- متیل تیو-۵- ایمیدازولیل) -۳، ۵- پیریدین دی کربوکسیلات و وزن مولکولی آن ۳۶۵ می باشد، از نظر ساختمانی در مقایسه بانفدپین به جای گروه اورتونیترونیل در موقعیت C4، گروه-۱ متیل-۲- متیل تیو-۵- ایمیدازولیل و در موقعیت C3 به جای گروه متیل کربوکسیلات نفدپین یک گروه اتیل کربوکسیلات

۱۰- گازهای N_2O و O_2 بصورت کپسول‌های حاوی گاز فشرده

حیوانات - ۲۴ خرگوش از نژاد سفید هلندی از هر دو جنس با محدوده وزنی $2\frac{2}{3}$ - $3\frac{1}{3}$ کیلوگرم انتخاب، و سپس بطور تصادفی به سه گروه ۸ تایی تقسیم شده و اعمال زیر در طول آزمایش بر روی هریک از حیوانات انجام گردید.

حیوانات ابتدا بوسیله تزریق داخل صفاقی پنتوباریتال سدیم (30 mg/kg) و تزریق داخل صفاقی دیازپام ($1/7\text{ mg/kg}$) بیهوش شدند. سپس در طول جراحی بیهوشی بوسیله هالوتان 1% در مخلوط 30% اکسیژن و N_2O 79% از طریق کانول داخل نای حفظ می شد. بعد از انجام کلیه تکنیک‌های جراحی گاز بیهوشی قطع و بیهوشی بوسیله تزریق آهسته پنتوباریتال سدیم (با دوز اولیه 30 mg/kg و دوز نگهدارنده 10 mg/kg/hr) از طریق کانول ورید رانی تا انتهای آزمایش ادامه یافت. علت قطع هالوتان در طول آزمایش اثر گشادکنندگی عروقی این ماده است که با اثر گشادکنندگی داروهای مهارکننده کانالهای کلسیمی مورد آزمایش تداخل می‌نماید.

نای حیوان نیز توسط یک کانول با قطر مناسب کانول گذاری گردید در این حالت حیوان می‌توانست خودبخود از طریق کانول از هوای معمولی یا از ترکیب گاز بیهوشی تنفس نماید.

دو کانول پر شده از سرم هپارینه یکی داخل شریان و دیگری داخل ورید رانی گذاشته شد. کانول شریانی جهت ثبت فشار خون و کانول وریدی جهت تزریق دوزهای تکمیلی پنتوباریتال و نیز تزریق فنیل افرین بوسیله پمپ اینفیوژن استفاده شد.

کانول گذاری ورید ژوگولار جهت تزریق داروهای مهار کننده کانالهای کلسیمی شامل نیفدیپین و داروهای صنعتی جدید انجام گردید. استفاده از مسیری مستقل جهت

تزریق این داروها به این منظور صورت گرفت که از تداخل اثر دیگر داروهای مورد استفاده (چون پنتوباریتال و فنیل افرین) که ممکن است در داخل کانول ورید رانی باقی مانده باشند، جلوگیری شود.

جهت ارزیابی قدرت انقباضی قلب از شاخص نسبت تغییرات فشار بطنی به زمان (dp/dt) استفاده شد. برای این منظور کانولی از یکی از سرخرگهای کاروتید به بطن چپ وارد و بطور مستمر منحنی تغییرات فشار بطن روی کاغذ فیزیوگراف ثبت گردید.

تهیه محلول‌های دارویی مورد استفاده - برای تهیه محلول 10^{-3} مولار نیفدیپین (وزن مولکولی ۳۴۶) $34/6$ میلی گرم از آن با افزودن $0/1$ میلی لیتر DMSO و $0/9$ میلی لیتر الکل حل گردید. در هر جلسه $0/1$ میلی لیتر از این محلول با اضافه کردن $9/9$ میلی لیتر آب مقطر رقیق گردید تا محلول 10^{-3} مولار نیفدیپین بدست آید. $0/5$ میلی لیتر از این محلول به $4/5$ میلی لیتر سرم فیزیولوژی اضافه گردید تا محلول 10^{-4} مولار نیفدیپین تهیه شود. لازم به ذکر است جهت اطمینان از عدم وجود اثر DMSO که بصورت $0/01\%$ در محلول 10^{-3} مولار و $0/1\%$ در محلول 10^{-4} مولار نیفدیپین وجود دارد غلظت‌های $0/1\%$ و $0/01\%$ آن در سرم فیزیولوژی تهیه و در چند مورد از کانول ورید ژوگولار به حیوان تزریق شد و اثری بر فشار خون یا نیروی انقباضی قلب مشاهده نشد.

برای آماده سازی داروهای صنعتی جدید، بر اساس وزن مولکولی این داروها مقدار لازم جهت تهیه محلول 10^{-3} مولار از هر کدام از داروها ابتدا در $0/1$ میلی لیتر استون حل شد و سپس با افزودن آب مقطر حجم آن به 10 میلی لیتر رسانده شد. محلول 10^{-4} مولار هر کدام از داروها نیز در سرم فیزیولوژی تهیه شد. محلول سرم فیزیولوژی حاوی مقدار مشابه استون نیز تأثیری بر فشار خون حیوان

نداشت. محلول فنیل افرین 2×10^{-5} مولار در سرم فیزیولوژی تهیه گردید. محلول های دارویی مورد استفاده، قبل از تزریق به حیوان با استفاده از بن ماری تا 37°C درجه سانتیگراد گرم می شد.

ارزیابی اثرات ترکیبات صنعتی بر فشار خون، قدرت انقباضی و تعداد ضربان قلب

بررسی اثرات ترکیبات در فشار خون طبیعی - یک ساعت پس از پایان اعمال جراحی و قبل از تزریق دارو چند منحنی با سرعت 100 mm/Sec از فشار خون شریانی و فشار داخل بطن چپ بعنوان منحنی کنترل ثبت شده و پس از کاهش سرعت به میزان پایه یک میلی لیتر از محلول 10^{-4} مولار نیفدیپین از طریق ورید ژوگولار در مدت یک دقیقه و به آرامی تزریق می شد و به هنگام رسیدن فشار به کمترین مقدار و ثابت شدن در مقدار جدید برای چند ثانیه دوباره منحنی با سرعت 100 mm/Sec ثبت می گردید. حداقل ۵ دقیقه بعد که فشار خون و فشار بطن چپ به سطح قبل از تزریق بر می گشت چند منحنی کنترل با سرعت 100 mm/Sec ثبت و یک میلی لیتر از محلول 10^{-4} مولار یکی از داروهای صنعتی جدید تزریق می شد و مجدداً منحنی با سرعت زیاد بعد از تکمیل اثر دارو ثبت می شد. مراحل ذکر شده با استفاده از محلول های 10^{-3} مولار نیفدیپین و داروی صنعتی مورد استفاده تکرار می شد. در بعضی از آزمایشات نیفدیپین مقدم بر داروی صنعتی و در بعضی دیگر داروی صنعتی مقدم بر نیفدیپین تزریق می گردید. در هر حیوان فقط یک داروی صنعتی در کنار نیفدیپین مورد آزمایش قرار گرفت.

بررسی اثرات ترکیبات در فشار خون بالا (هیپرتانسیون) پس از برگشت فشار خون شریانی به سطح طبیعی در پایان آخرین تزریق قبلی، با تزریق فنیل افرین که یک داروی آلفا- یک آگونیست بوده و ایجاد انقباض عروقی می نماید فشار

خون افزایش و حالتی مشابه هیپرتانسیون ایجاد گردید. محلول فنیل افرین بوسیله پمپ مخصوص اینفیوژن با سرعت $1/5-1$ میلی لیتر در دقیقه تزریق گردید تا افزایش حجم به راحتی بوسیله سیستم قلبی - عروقی حیوان تحمل گردد. زمانی که فشار خون به اندازه 20 میلی متر جیوه افزایش یافت و حالت تثبیت شده پیدا کرد مراحل ذکر شده در بخش ۱ در مورد تزریق نیفدیپین و داروی صنعتی جدید عیناً تکرار گردید.

در انتهای آزمایش در زیر بیهوشی با تزریق $2-3$ میلی لیتر محلول KCl اشباع از طریق کانول وریدی به زندگی حیوان خاتمه داده می شد.

آنالیز آماری - فشار خون متوسط شریانی با استفاده از فرمول $P_{\text{mean}} = P_d + 1/3(P_s - P_d)$ [۵] که در آن P_d فشار دیاستولی و P_s فشار سیستولی است و مقادیر آنها از روی منحنی فشار شریانی نوار فیزیوگراف استخراج می شد، محاسبه گردید. همچنین شاخص dp/dt با تقسیم حداکثر فشار بطن چپ بر مدت زمان مرحله سیستولی (از شروع منحنی تا رسیدن آن به قله) با استفاده از منحنی ثبت شده با سرعت 100 mm/Sec محاسبه گردید. ضربان قلب در هر مرحله با استفاده از منحنی فشار شریانی یا منحنی فشار بطن که با سرعت زیاد ثبت شده بود محاسبه گردید. میانگین تغییرات سه شاخص در یک گروه حیوان در اثر داروی صنعتی با میانگین تغییرات آنها در اثر نیفدیپین در همان گروه با استفاده از تست آماری one-way ANOVA مقایسه شد. همچنین برای مقایسه اثر غلظت های یکسان از هر کدام از داروها در شرایط فشار خون طبیعی با اثر همان غلظتها در فشار خون بالا از t-test استفاده شد. مقادیر $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

نتایج

الف- اثر محلول 10^{-4} مولار نیفدپین و سه ترکیب صنایعی جدید بر فشار خون متوسط شریانی، نیروی انقباضی و تعداد ضربان قلب در فشار خون طبیعی و فشار خون بالا : تزریق وریدی یک میلی لیتر از محلول 10^{-4} مولار نیفدپین (معادل $6/34$ میکروگرم) در حیوان با فشار خون در سطح طبیعی (Normotensive) فشار خون متوسط شریانی (MAP) را به میزان $5/5$ درصد و dp/dt بطن چپ را به میزان $10/8$ درصد و تعداد ضربان قلب (HR) را 1 درصد کاهش داد در حالی که در حیوان با فشار خون در سطح بالا (Hypertensive) در اثر تزریق همین مقدار نیفدپین MAP $10/1$ درصد و dp/dt قلب 15 درصد کاهش و HR $1/3$ درصد افزایش داشت (شکل ۲). مقدار پایه (MAP) در شرایط فشار خون طبیعی $70/3 \pm 2/1$ میلی متر جیوه و در شرایط فشار خون بالا $87/5 \pm 2/5$ میلی متر جیوه بود. مقادیر پایه dp/dt و HR در شرایط فوق به ترتیب $2769 \pm 127/7$ و $2802/2 \pm 134/5$ میلی متر جیوه بر ثانیه 253 ± 6 و 220 ± 7 ضربان در دقیقه بود. در شرایطی مشابه با نیفدپین تزریق وریدی یک میلی لیتر از محلول 10^{-4} مولار ترکیب شماره ۱ (معادل $3/38$ میکروگرم) در شرایط با فشار خون طبیعی، MAP را $2/3$ و dp/dt را $8/2$ درصد کاهش داد در حالی که اثر ناچیزی بر HR داشت. همین مقدار ترکیب شماره ۱ در شرایط فشار خون بالا، MAP را $5/2$ درصد و dp/dt را $7/5$ درصد کاهش داد و مانند شرایط فشار خون طبیعی اثر کمی بر HR داشت. اثرات ترکیب شماره ۱ با اثر نیفدپین چه در فشار خون طبیعی و چه در فشار خون بالا از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت (شکل ۲).

ترکیب شماره ۲ با غلظت 10^{-4} مولار (معادل $37/5$ میکروگرم) در یک گروه حیوان دیگر در شرایط فشار خون

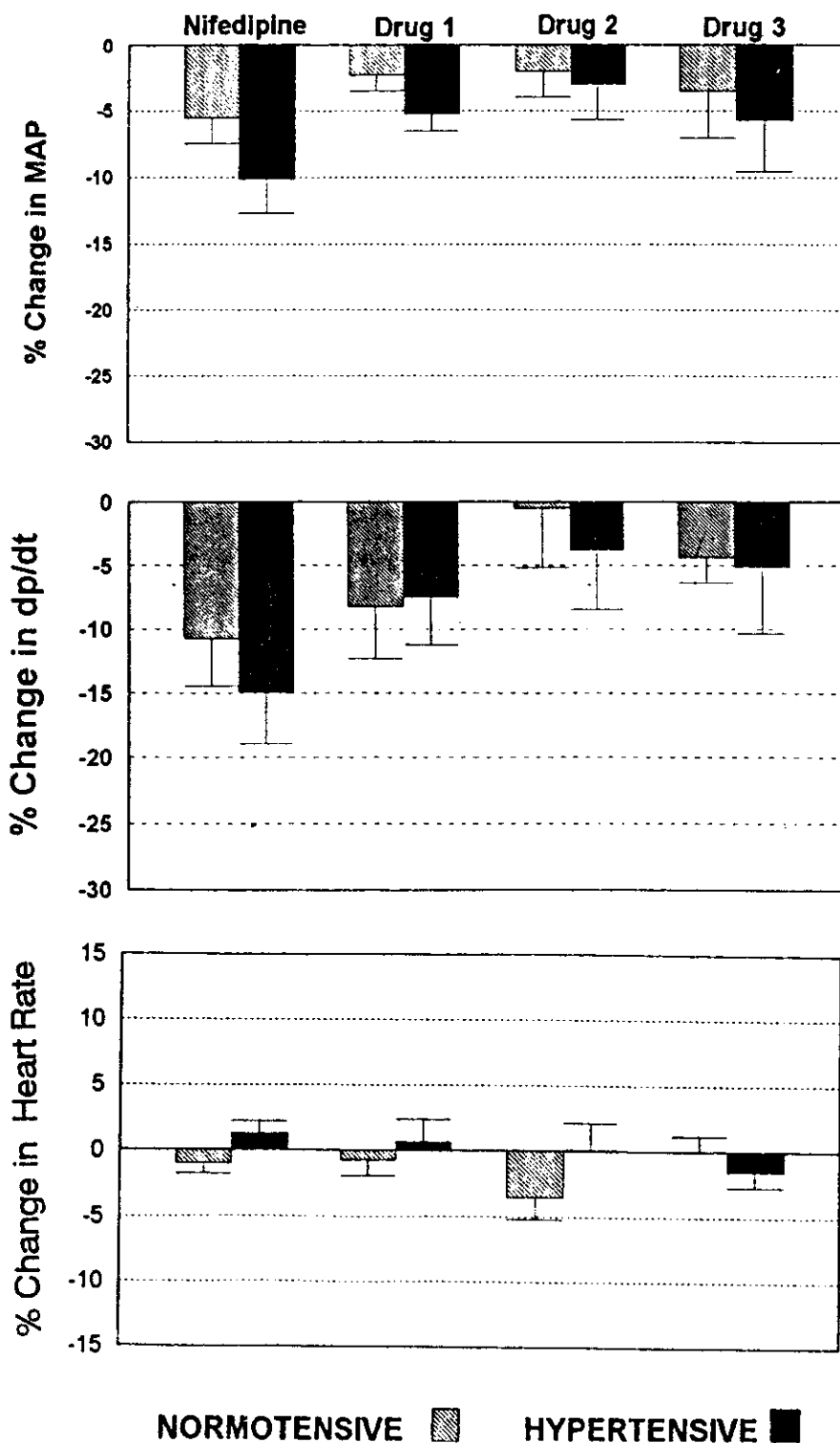
طبیعی، MAP را 2 درصد، dp/dt را $0/52$ درصد و HR را $3/5$ درصد کاهش داد. در حالی که در شرایط فشار خون بالا MAP را $2/9$ درصد و dp/dt را $4/21$ درصد کاهش داد و اثر اندکی بر HR داشت. مقایسه ترکیب شماره ۲ و نیفدپین تفاوت معنی داری را نشان نداد (شکل ۲).

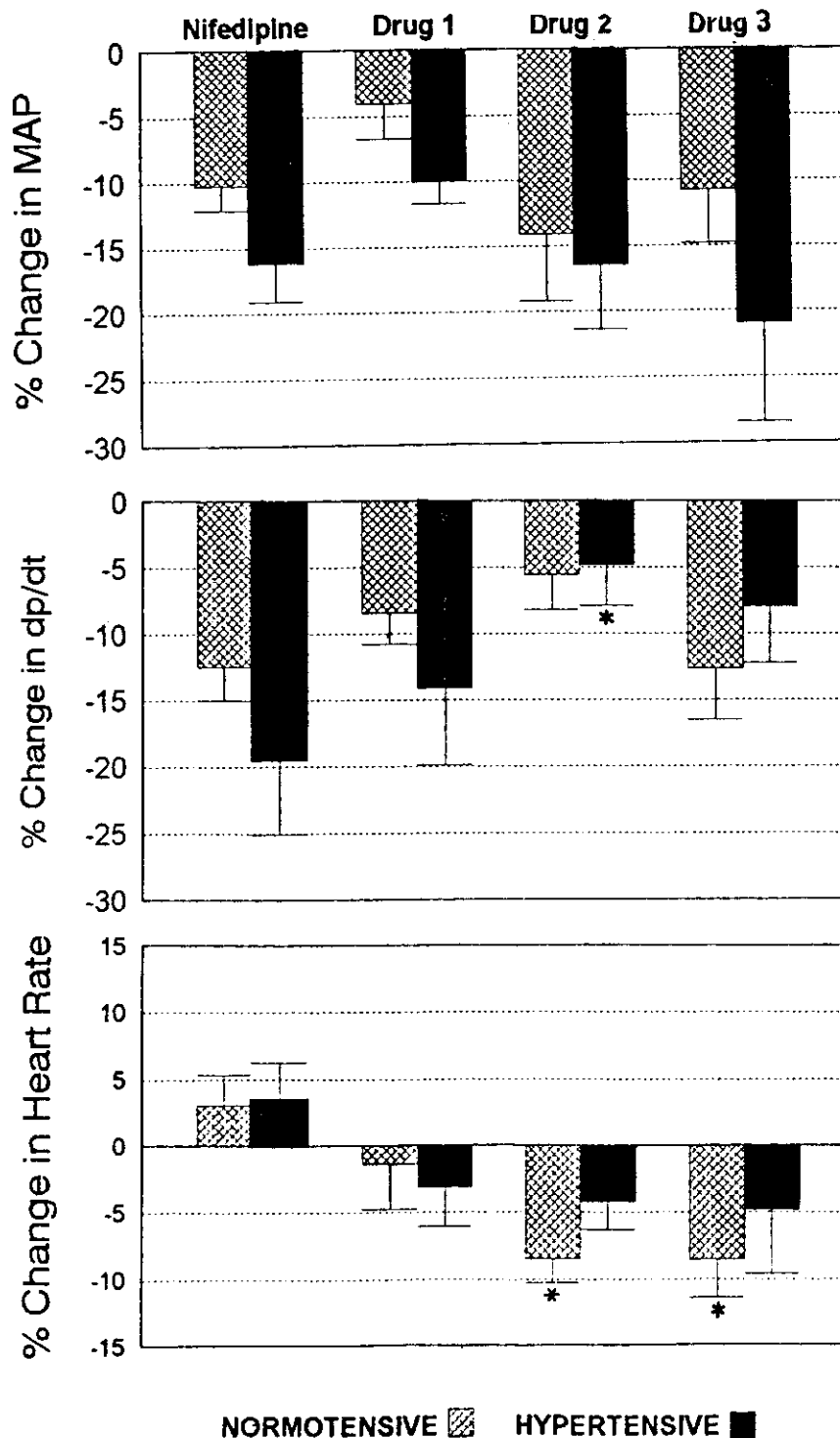
با تزریق محلول 10^{-4} مولار ترکیب شماره ۳ (معادل $41/1$ میکروگرم) به یک گروه دیگر حیوان تحت آزمایش کاهش ایجاد شده در MAP و dp/dt به ترتیب $3/5$ درصد و $4/3$ درصد در شرایط فشار خون طبیعی و $5/7$ درصد و $5/1$ درصد در شرایط فشار خون بالا بود. همین غلظت ترکیب شماره ۳ در فشار خون طبیعی و بالا اثر ناچیزی بر HR داشت. تفاوت های موجود میان اثرات ترکیب شماره ۳ و نیفدپین معنی دار نبود (شکل ۲).

ب- اثر محلول 10^{-3} مولار نیفدپین و سه ترکیب صنایعی جدید بر فشار خون متوسط شریانی، نیروی انقباضی و تعداد ضربان قلب در فشار خون طبیعی و فشار خون بالا

بررسی اثرات محلول با غلظت 10^{-3} مولار نیفدپین نشان داد که تزریق یک میلی لیتر از این محلول (معادل 346 میکروگرم)، MAP و dp/dt را به ترتیب به میزان $10/2$ درصد و $12/5$ درصد در شرایط فشار خون طبیعی و $16/1$ درصد و $19/5$ درصد در فشار خون بالا کاهش داد در صورتی که همین غلظت نیفدپین HR را $3/1$ درصد در فشار خون طبیعی و $3/4$ درصد در فشار خون بالا افزایش داد (شکل ۳). مقادیر پایه فشار شریانی در شرایط فشار خون طبیعی $71/8 \pm 2$ و در شرایط فشار خون بالا $89/6 \pm 2/2$ میلی متر جیوه بود. مقادیر پایه dp/dt و HR در شرایط فوق به ترتیب $2683/9 \pm 94/2$ و $2767/6 \pm 127/8$ میلی متر جیوه بر ثانیه و 245 ± 6 و 222 ± 7 ضربان در دقیقه بود.

شکل ۲-





A

B

C

شکل ۳ - A: تغییرات فشارخون متوسط شریانی در سه گروه هشت تایی خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق وریدی یک میلی‌لیتر از محلول‌های 10^{-3} مولار نیفدیپین (۳۴۶ میکروگرم)، ترکیب شماره ۱ (۳۸۳ میکروگرم)، ترکیب شماره ۲ (۳۶۵ میکروگرم) و ترکیب شماره ۳ (۴۱۱ میکروگرم) در شرایط فشارخون طبیعی و فشارخون بالا. در مقایسه با اثرات نیفدیپین، اثرات ترکیبات ۱، ۲ و ۳ تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

B: تغییرات dp/dt بطن چپ (شاخص نیروی انقباضی قلب) در خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق یک میلی‌لیتر از محلول‌های 10^{-3} مولار نیفدیپین و ترکیبات سه گانه مذکور در A در شرایط فشارخون طبیعی و فشارخون بالا. بین اثر نیفدیپین و ترکیب شماره ۲ در شرایط فشارخون بالاتر تفاوت معنی‌داری وجود دارد $P < 0.05$. در حالی که در سایر موارد تفاوت معنی‌داری بین اثر دو دارو دیده نمی‌شود.

C: تغییرات تعداد ضربان قلب در خرگوش‌های مورد آزمایش در اثر تزریق یک میلی‌لیتر از محلول‌های 10^{-3} مولار نیفدیپین و ترکیبات سه گانه مذکور در A در شرایط فشارخون طبیعی و فشارخون بالا. بین اثر ترکیب شماره ۲ و ترکیب شماره ۳ در مقایسه با نیفدیپین بر ضربان در شرایط فشارخون طبیعی تفاوت معنی‌داری وجود دارد $P < 0.05$. در حالی که تفاوت‌های موجود در سایر موارد معنی‌دار نبوده است. مقادیر بصورت $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$ بیان شده است.

بحث

مشتقات دی هیدروپیریدینی دسته‌ای از داروهای مهار کننده کانال‌های کلسیمی می‌باشند که امروزه کاربرد وسیعی در درمان بیماری‌های قلبی - عروقی بویژه کنترل فشارخون بالا (Hypertension) دارند. این داروها با مهار کانال‌های کلسیمی نوع L که میزان تراکم آنها در عضله صاف عروقی بالا می‌باشد، ورود کلسیم خارج سلولی را به داخل این سلول‌ها کاهش داده و نهایتاً سبب شلی عضله صاف عروقی و کاهش مقاومت عروقی پایه می‌شوند و در نتیجه فشار خون شریانی را کاهش می‌دهند. کاهش مقاومت عروقی پایه بطور عمده در بخش شریانی بویژه در محل شریانچه‌ها صورت می‌گیرد [۱۵]. اگر چه اثر مستقیم این داروها بر قلب مهار ورود کلسیم و کاهش فعالیت آن است ولی افت فشارخون در اثر برخی از آنها مانند Nifedipine و Nicardipine با تائیکاردی رفلکسی همراه است که به جهت افزایش کار قلب و نیاز آن به اکسیژن به عنوان یکی از اثرات نامطلوب این داروها محسوب شده و کاربرد آنها را در بیماری‌های ایسکمیک قلبی چون اختلالات عروق کرونری و آنژین محدود می‌کند [۱۴].

الف- اثر ترکیب شماره ۱ بر فشارخون متوسط شریانی، نیروی انقباضی و تعداد ضربان قلب در مقایسه با نیفدپین

تزریق وریدی این ترکیب فشار خون متوسط شریانی را کاهش داد ولی این اثر قوی‌تر از نیفدپین نبود (شکل ۲ و ۳) به عبارت دیگر تغییر ساختمانی ایجاد شده قدرت اثر این دارو را در پایین آوردن فشارخون شریانی افزایش نداده است. تزریق وریدی این دارو همانند نیفدپین dp/dt بطن چپ را کاهش داد. در نتیجه تغییر ساختمانی ایجاد شده اثر این دارو بر نیروی انقباضی قلب را نیز تغییر نداده است. در طی مطالعه‌ای که Kanda و همکاران برای بررسی اثرات

تزریق وریدی یک میلی‌لیتر از محلول 10^{-3} مولار ترکیب شماره ۱ (معادل ۳۸۳ میکروگرم) در شرایط فشارخون طبیعی، MAP را ۴/۱ درصد و dp/dt را ۸/۴ درصد کاهش داد در حالی که کاهش این شاخص‌ها در فشارخون بالا توسط همین غلظت دارو به ترتیب ۱۰ درصد و ۱۴/۱ درصد بود و بر HR در فشارخون طبیعی و بالا تأثیر کمی داشت. تفاوت اثرات ترکیب شماره ۱ و نیفدپین از نظر آماری معنی دار نبود (شکل ۳).

محلول 10^{-3} مولار ترکیب شماره ۲ (معادل ۳۶۵ میکروگرم) MAP، dp/dt و HR را به ترتیب به میزان ۱۴/۱ درصد، ۵/۵ درصد و ۸/۵ درصد در شرایط فشارخون طبیعی و ۱۶/۴ درصد، ۴/۸ درصد و ۴/۲ درصد در شرایط فشارخون بالا کاهش داد. مقایسه اثرات محلول با غلظت 10^{-3} مولار ترکیب شماره ۲ و نیفدپین حاکی از اینست که بین دو دارو از نظر اثر بر dp/dt در فشارخون بالا تفاوت معنی داری وجود دارد. ($P < 0/05$) همچنین تفاوت اثر موجود بین دو دارو از نظر اثر بر HR در فشارخون طبیعی معنی دار می‌باشد ($P < 0/05$). تفاوت‌های موجود بین اثرات دو دارو در سایر موارد از نظر آماری معنی دار نبود (شکل ۳).

محلول 10^{-3} مولار ترکیب ۳ (معادل ۴۱۱ میکروگرم) MAP و dp/dt را به ترتیب ۱۰/۸ درصد و ۱۲/۷ درصد در فشارخون طبیعی و ۲۱ درصد و ۷/۹ درصد در فشارخون بالا کاهش داد و اثرات ترکیب شماره ۳ بر HR بسیار شبیه به اثر غلظت مشابه از ترکیب شماره ۲ بود. مقایسه اثرات ترکیب شماره ۳ و نیفدپین نشان داد که همانند ترکیب شماره ۲، بین اثرات ترکیب شماره ۳ و نیفدپین بر HR در فشارخون طبیعی تفاوت معنی داری وجود داشته ($P < 0/05$) و تفاوت‌های موجود بین اثرات دو دارو در سایر موارد معنی دار نبود (شکل ۳).

همودینامیک نیفدیپین بر روی rat انجام دادند نتیجه گرفتند که نیفدیپین علاوه بر پایین آوردن فشار خون نیروی انقباضی قلب را نیز کاهش می‌دهد [۹] که این نتیجه در مطالعه حاضر نیز در رابطه با نیفدیپین مشاهده شد و ترکیب شماره ۱ از این نظر به نیفدیپین شباهت دارد.

برخلاف نیفدیپین که با فعال کردن رفلکس بارورسپتوری تائیکاردی رفلکسی ایجاد می‌کند ترکیب شماره ۱ بویژه در غلظت بالا اثر کرونوتروپیک منفی اعمال کرده و ضربان قلب را کاهش داده است. همچنین اثر کاهندگی این دارو بر ضربان قلب تحت تأثیر سطح فشارخون قرار نگرفته است (شکل ۲ و ۳). مکانیسم احتمالی اثر این ترکیب بر ضربان قلب اثر مستقیم مهاری آن بر روی تولید و هدایت ایملاس در بافت گرهی است زیرا علی‌رغم کاهش فشارخون ضربان را نیز کاهش داده است. این اثر بویژه در غلظت بالا بیشتر می‌باشد هرچند از نظر آماری تفاوت اثر آن و نیفدیپین معنی‌دار نیست که احتمالاً بعلت کافی نبودن حجم نمونه بوده است. مطالعه اثرات داروی Felodipine در rat توسط Nordlander و همکاران نشان داد که این داروی دی‌هیدروپیریدینی فشارخون را کاهش ولی تعداد ضربان قلب را تغییر نمی‌دهد [۱۱] و از این نظر ترکیب شماره ۱ بر Felodipine ارجح است.

ارزیابی کلی اثرات ترکیب شماره ۱ بر نیروی انقباضی، ضربان قلب و فشار خون شریانی حاکی از این است که درصد افت فشار خون کمتر از درصد افت نیروی انقباضی است و با توجه به اینکه ضربان قلب هم کاهش داشته (شکل ۲ و ۳) مکانیسم کاهش فشار خون این دارو عمدتاً از طریق اثر بر قلب و در نتیجه کاهش برون‌ده قلبی اعمال گردیده و احتمالاً تأثیری بر روی تون انقباضی عضله صاف عروقی نداشته است. با توجه به اینکه در مجموع اثر این ترکیب بر سه شاخص اندازه‌گیری شده در مقایسه با

نیفدیپین تفاوت معنی‌دار نداشته می‌توان چنین استنباط کرد که تغییر ساختمانی ایجاد شده در ساختمان نیفدیپین به منظور سنتز این ترکیب بهبودی در عملکرد آن ایجاد نکرده است و تنها امتیاز مثبت آن اثر کاهنده ضربان آن است.

ب- اثر ترکیب شماره ۲ بر فشارخون متوسط شریانی، نیروی انقباضی و تعداد ضربان قلب در مقایسه با نیفدیپین

تزریق وریدی ترکیب شماره ۲ فشارخون متوسط شریانی را کاهش داد (شکل ۲ و ۳). هر چند در غلظت پایین اثر این ترکیب بطور غیرمعنی‌داری از نیفدیپین کمتر است اما در غلظت بالا اثر آن در پایین آوردن فشارخون کاملاً مشابه نیفدیپین و حتی کمی بیشتر از آن می‌باشد. این دارو همانند نیفدیپین اثر منفی بر نیروی انقباضی قلب داشته و dp/dt را کاهش می‌دهد ولی این اثر به میزان قابل ملاحظه‌ای کمتر از نیفدیپین است بطوری که تفاوت موجود بین اثر غلظت بالای این دو دارو بر روی dp/dt در شرایط فشارخون بالا معنی‌دار می‌باشد (شکل ۲ و ۳) به بیان دیگر تغییرات ساختمانی ایجاد شده اثر اینوتروپیک منفی آنرا نسبت به نیفدیپین کمتر کرده است. با توجه به اینکه میزان کاهش فشارخون متوسط شریانی توسط این ترکیب بخصوص در غلظت بالاتر بیشتر از کاهش در نیروی انقباضی و ضربان قلب است می‌توان نتیجه گرفت که کاهش فشار خون صرفاً در اثر کاهش نیروی انقباضی و ضربان قلب نیست بلکه این دارو اثر گشاد کننده عروقی نیز دارد. در همین رابطه بررسی اثرات Nisoldipine یکی دیگر از ترکیبات دی‌هیدروپیریدینی بر مقاومت عروق مزانتر و فشار شریانی گربه توسط Armstead و همکاران نشان داد که داروی مذکور نیز از طریق اتساع عروقی فشار خون شریانی را کاهش می‌دهد (۴). (مطالعه داروی Nicardipine توسط Visser و همکاران نشان داد که این

دارو نیز فشار خون شریانی را با کاهش مقاومت عروقی سیستمیک پایین می آورد بدون آنکه شاخص dp/dt را تغییر دهد [۱۶]. بنابراین ترکیب شماره ۲ بر نیفدیپین از این نظر که ضربان قلب را کاهش می دهد و بر Nicardipine از این نظر که dp/dt را کاهش می دهد و بر Nisoldipine از این نظر که هر دو متغیر نام برده را کاهش می دهد ارجحیت دارد. با توجه به اینکه ایجاد تآکیکاردی رفلکسی و افزایش مصرف اکسیژن ناشی از آن در قلب به عنوان یک اثر نامطلوب، کاربرد مشتقات دی هیدروپیریدینی را در بیماری های ایسکمیک قلبی محدود می کند، ترکیب شماره ۲ با ویژگی هایی چون اثر کاهندگی فشارخون در حد نیفدیپین بدون افزایش ضربان قلب می تواند بر نیفدیپین اولویت داشته باشد. البته قبل از آن لازم است مطالعاتی در زمینه بررسی اثرات جانبی دارو بر ارگانهای دیگر بدن و احتمال توکسیسیتی آن صورت گیرد.

ج- اثر ترکیب شماره ۳ بر فشارخون متوسط شریانی، نیروی انقباضی و تعداد ضربان قلب در مقایسه با نیفدیپین

ترکیب شماره ۳ در غلظت بالا بهتر از نیفدیپین فشارخون متوسط شریانی را کاهش داد هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی دار نمی باشد که احتمالاً به علت کم بودن حجم نمونه است. همچنین قدرت اثر این ترکیب بر فشارخون بالا بیشتر از اثر آن بر فشارخون طبیعی می باشد (شکل های ۲ و ۳). همچنین این ترکیب اثر اینوتروپیک منفی داشته و نیروی انقباضی قلب را کاهش می دهد. از آنجا که اثر ترکیب شماره ۳ در پایین آوردن فشار خون بویژه در غلظت بالا بیشتر از اثر آن در کاهش نیروی انقباضی و ضربان قلب می باشد بنابراین کاهش فشارخون توسط این ترکیب تا حدودی به اثر گشاد کنندگی عروقی آن نیز مربوط می شود. با توجه به اینکه این ترکیب فشار خون و

نیروی انقباضی قلب را در حد نیفدیپین کاهش می دهد اما برخلاف نیفدیپین ضربان قلب را نیز کاهش می دهد بنابراین می توان نتیجه گرفت اثرات فشارخونی آن بیشتر به واسطه کاهش برون ده قلبی است و اثر گشاد کننده عروقی آن از نیفدیپین ضعیف تر است. در مطالعه ای مشابه که توسط Valdivieso و همکاران بر روی rat صورت گرفت Elgodipine فشارخون متوسط شریانی را به صورت وابسته به دوز کاهش داد [۱۴]. همچنین این دارو dp/dt بطن چپ را نیز کاهش داد که این اثرات ترکیب شماره ۳ تا حدی مشابه الگودپین می باشد.

مقایسه اثر غلظت بالای ترکیب شماره ۳ و نیفدیپین بر ضربان قلب در شرایط فشارخون طبیعی تفاوت معنی داری را نشان می دهد. این اثر کرونوتروپیک منفی تحت تأثیر سطح فشارخون قرار نگرفته و در فشارخون بالا نیز مانند فشارخون طبیعی عمل می کند. با توجه به اینکه علی رغم کاهش فشارخون ضربان قلب نیز کاهش پیدا کرده است (شکل ۲ و ۳) احتمالاً مکانیسم اثر این دارو بر ضربان قلب تأثیر مهار مستقیم آن بر کانالهای کلسیمی بافت گرهی قلب می باشد که در تولید و هدایت ایмпالس نقش دارند. در طی مطالعه اثرات Elgodipine روشن شده است که این دارو نیز ضربان قلب را کاهش می دهد و به عنوان یک داروی مطلوب در درمان فشارخون بالا در افراد مبتلا به اختلالات عروق کرونری و ایسکمیک مطرح شده است [۱۴]. از این نظر نیز ترکیب شماره ۳ مشابه Elgodipine و ارجح بر نیفدیپین می باشد. البته قبل از آن مطالعات بیشتری برای بررسی اثرات جانبی و توکسیسیتی این ترکیب لازم است.

نتیجه گیری - بطور کلی از نتایج بدست آمده چنین بر می آید که از بین سه ترکیب بررسی شده ترکیبات شماره ۲ و ۳ فشارخون متوسط شریانی را در حد نیفدیپین کاهش

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که هزینه این طرح تحقیقاتی را متقبل شده است و از کارکنان گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی و واحد کامپیوتر دانشکده پزشکی، و از کارکنان دفتر پژوهشی و اطاق حیوانات مرکز تحقیقات دانشگاه بخاطر همکاری صمیمانه‌شان تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

می‌دهند و مانند نیفدیپین بر نیروی انقباضی قلب اثر منفی دارند اما برخلاف نیفدیپین ضربان قلب را نیز کاهش می‌دهند و از این نظر احتمالاً بهتر از نیفدیپین می‌باشند. این دو ترکیب همزمان با کاهش فشار خون کار قلب و در نتیجه نیاز آنرا به اکسیژن کاهش می‌دهند بنابراین می‌توانند در درمان هیپرتانسیون در افراد مبتلا به بیماری‌های ایسکمیک قلبی نیز کاربرد داشته باشند مشروط براینکه مطالعات بعدی بی‌ضرر بودن آنها را بر ارگانهای دیگر به اثبات برسانند.

منابع

- [۱] انالویی ن.، فرومدی ع. ستنز مشتقات جدید دی هیدروپیریدینی به عنوان متضاد کانال کلسیمی. دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۶، *پایان نامه شماره ۲۲۹*، ص ۴۰-۲۹.
- [۲] جوانمردی ک.، سپهری غ. بررسی اثرات مشتقات جدید دی هیدروپیریدینی بر روی عضله صاف ایلئوم موش صحرایی در محیط. *In vitro* دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۸، *پایان نامه شماره ۴۹۰*، ص ۵۱.
- [۳] سپهری ح. رضوانی پور م. بررسی اثرات ۶ مشتق جدید دی هیدروپیریدینی بر روی عضله صاف ایلئوم موش صحرایی در محیط. *In vitro* دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۸، *پایان نامه شماره ۴۸۹*، ص ۵۳-۴۹.
- [4] Armstead, W.M., Lippton, H. L., Hyman, A. L. Influence of nisoldipine on vascular resistance and vasoconstrictor responses in cats. *Am. J. Physiol.*, 252 (1987) 16-25
- [5] Berne, R. M. and Levy, M. *Cardiovascular Physiology.*, 7th edition, Mosby Co, St Louis (1997).
- [6] Hirano, T., Ohura, M., Orito, K., Fujiki, H. Venodilator effects of pranidipine, a 1,4 dihydropyridine calcium channel antagonist in rats: comparison with nifedipine. *Eur. J. Pharmacol.*, 324 (1997) 201-204.
- [7] Hurwitz, L., Partridge, D., Lean, J. K. *Calcium channels: The properties, Functions, Regulation and Clinical Relevance.*, 1st edition, CRC Press, Florida, (1991).
- [8] Kalsner, S. Vasodilator action of calcium antagonists in coronary arteries in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 281 (1997) 634-642.
- [9] Kanda, K., Flaim, S. F. Effects of nifedipine on total cardiac output in conscious rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228 (1984) 711-718.
- [10] Lehman, H., Hemodynamic effects of calcium antagonists *Hypertension*, 5 (1983) 12-17.
- [11] Nordlander, M., Dibona, G. F., Yao, T., Thoren, P. Renal and cardiovascular effects of acute and chronic administration of felodipine to spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 113 (1985) 25-36
- [12] Shafiee, A., Dehpour, A. R., Hadizadeh, F., Azimi, M. Syntheses and calcium channel antagonist activity of nifedipine analogues with methylsulfonylimidazolyl substituent.

- Pharmaceutica Acta Helvetiae**, 73 (1998) 75-79.
- [13] Valentin, J. P., Ribstein, J., Mimran, A. Effects of nicardipine and atriopeptin on transcapillary shift of fluid and proteins. *Am. J. Physiol.*, 257 (1989) 174-179.
- [14] Valdivielso, J. M., Micas, J. F., Lopez – N., Cardiovascular effects of elgodipine and nifedipine compared in anaesthetized rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 335 (1997) 193-198.
- [15] Van Zwieten, P. A. *Clinical aspects of calcium entry blockers*, Karger press, Amsterdam, (1989).
- [16] Visser, C. A., Jeoolen, J. J., Vanwezel, H., Dunning, A. J. Hemodynamic of nicardipine in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 59 (1987) 9-12.
- [17] Vo, D., Matowe, W. C., Ramesh, M., Iqbal, N., Wolowyk, M.W., Hqwlett, S.E., Knaus, E.E. Syntheses calcium channel agonist - antagonist modulation activities and voltage-clamp studies of isopropyl 1,4dihydro- 2,6 - dimethyl - 3 - nitro - pyridylpyridine - 5 - carboxylate racemates and enantiomers. *J. Med. Chem.*, 38 (1995) 2851-2859
- [18] West, J. B. *Physiological basis of medical practice*, 12th edition, William and Willkins, Philadelphia, (1990).
- [19] Whiting R. L. Animal pharmacology of nicardipine and its clinical relevance. *Am. J Cardiol.*, 59 (1987) 3-8.